

各種疾患における血清フェリチン値 の臨床的評価

岡山大学医学部放射線医学教室（主任：青野 要教授）

竹田 芳弘・平木 祥夫・森本 節夫
戸上 泉・白神 敏明・白石 則之
木本 真・上者 郁夫・橋本 啓二
青野 要

（昭和59年12月12日受稿）

Key words : 血清フェリチン値, 悪性腫瘍
radioimmunoassay

緒 言

鉄貯蔵タンパクとして肝、脾、造血臓器に大量に存在するフェリチンは、血中にも認められ、血清フェリチンの鉄代謝および各種疾患に関する評価は以前より検討されてきた。近年、radioimmunoassay (RIA) 法等の開発により、微量の血清フェリチンの測定が可能となり¹⁻⁴⁾、再現性も良好なため臨床的研究もより活発となってきている。今回われわれは、RIA キットを用いて、各種疾患の血清フェリチン値を測定し、これらに検討を加えその臨床的評価を行ったので報告する。

対象および方法

対象は1982年6月から1984年6月までに、本院を受診した外来患者および入院患者1818名であり、内訳は血液疾患75名（鉄欠乏性貧血26、ヘモクロマトーシス4、再生不良性貧血13、白血病15、その他17）、悪性疾患1,205名（肺癌216、肝癌204、胆嚢、胆道腫瘍19、膵癌19、食道癌35、胃癌79、大腸直腸癌74、泌尿生殖器系腫瘍274、婦人科系腫瘍50、乳癌38、悪性リンパ腫50、その他147）、良性疾患538名（甲状腺疾患8、心疾患5、肺疾患21、縦隔疾患3、肝炎118、肝硬変150、胆嚢、胆道系疾患15、膵疾患10、食道疾

患11、胃疾患10、大腸直腸疾患11、泌尿生殖器系疾患83、婦人科系疾患5、皮膚疾患5、その他83）である。

血清フェリチンの測定は、試験管固相法を用いたスパックフェリチンキットにより行った。

結果および症例

血液疾患79例の血清フェリチン値の分布および平均値を示したのが、Table 1 である。鉄欠乏性貧血の85%が、血清フェリチン値50 ng/ml以下の低値を示した。ヘモクロマトーシス、再生不良性貧血では血清フェリチン値は高値をとる傾向にあり、500 ng/ml より高い値をとるものが、それぞれ75%、69%もあり平均値も1342、1430 ng/ml となった。白血病では約半数が500 ng/ml より高い値を示し、平均値は1187 ng/ml となった。

悪性疾患1205例では (Table 2)、各疾患とも低値から高値まで幅広く分布しており、血清フェリチン値の平均が300 ng/ml 近く、あるいはそれ以上の値をしめしたものは、肺、肝、胆、泌尿生殖器系疾患、および悪性リンパ腫であった。膵癌では、平均値は237 ng/ml とやや高値をとったが、半数以上の症例で、200 ng/ml 以下の値をとっており、従来のいくつかの報告^{3), 11), 12), 14)}より低めの値となった。消化器発生の腫

Table 1 Serum Ferritin Levels in Hematological Disorders

Diagnosis	Cases	Ferritin Level Ranges (ng/ml)					mean
		0—50	—200	—500	—1000	1000<	
Iron deficiency anemia	26	22 (85)	4 (15)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	38
Hemochromatosis	4	0 (0)	1 (25)	0 (0)	1 (25)	2 (50)	1342
Aplastic anemia	13	1 (8)	3 (23)	0 (0)	4 (31)	5 (38)	1430
Leukemia	15	3 (20)	2 (13)	3 (20)	3 (20)	4 (27)	1187
Others	17	10 (59)	5 (29)	1 (6)	0 (0)	1 (6)	155

Percentage of ferritin level ranges is shown in parenthesis.

Table 2 Serum Ferritin Levels in Malignant Diseases

Organ, Diagnosis	Cases	Ferritin Level Ranges (ng/ml)					mean
		0—50	—200	—500	—1000	1000<	
Lung	216	29 (13)	88 (41)	63 (29)	30 (14)	7 (3)	292
Liver	204	63 (31)	55 (27)	52 (26)	25 (12)	9 (4)	295
Gallbladder, bil. tract	19	2 (11)	5 (26)	2 (11)	5 (26)	5 (26)	587
Pancreas	19	3 (16)	8 (42)	5 (26)	3 (16)	0 (0)	237
Esophagus	35	13 (37)	13 (37)	9 (26)	0 (0)	0 (0)	158
Stomach	79	44 (56)	21 (27)	11 (14)	2 (2)	1 (1)	141
Colorectum	74	29 (39)	26 (35)	13 (18)	5 (7)	1 (1)	251
Urogenital	274	59 (22)	120 (43)	59 (22)	16 (6)	20 (7)	330
Gynecological organ	50	16 (32)	16 (32)	10 (20)	6 (12)	2 (4)	285
Breast	38	18 (47)	10 (26)	9 (24)	1 (3)	0 (0)	128
Malignant lymphoma	50	4 (8)	25 (50)	12 (24)	7 (14)	2 (4)	310
Others	147	43 (29)	79 (54)	24 (16)	0 (0)	1 (1)	122

Percentage of ferritin level ranges is shown in parenthesis.

瘍では一般に低値を呈し、食道・胃・結腸直腸腫瘍では200 ng/ml 以下のものが、それぞれ74%、83%、74%であった。また胃・結腸直腸腫瘍で、1000 ng/ml を超える症例がそれぞれ1例ずつみられた。婦人科系疾患では64%のものが200 ng/ml 以下の値を呈したが、高値例も多く、1000 ng/ml を超える症例は2例あった。乳癌は平均値128 ng/ml と低値を示した。

良性疾患538例では (Table 3)、肝炎、泌尿生殖器系疾患で、平均値399および408 ng/ml と高値を呈した。その他平均値が200 ng/ml 以上を呈したものは肺疾患、肝硬変、膵疾患、食道疾患であったが、良性疾患それぞれの分布において200 ng/ml を境界にとってみると、各疾患について半数以上の症例が、200 ng/ml 以下の値を示しており、一般には高値を示さない傾向が認められた。

以下、症例を供覧する。

症例1. 64歳 男性。

背部痛を主訴とし、血清フェリチン値は、当初122 ng/ml であった。初回 CT で (Fig. 1)、膵頭部から体部にかけて不整な mass lesion および irregular low density area がみられ、周囲への invasion が疑われる像を示した。血管造影では、膵アーケード血管、背側膵動脈の中断、不整像がみられ、また総肝動脈にも一部 tumor による invasion を疑わず像がみられた。膵癌と診断し開腹したが摘除不能であった。約1ヵ月後の⁷⁵Se-セレノメチオニン膵シンチグラムで (Fig. 2)、体部付近に欠損像がみられた。また^{99m}Tc-Sn コロイドによる肝シンチグラムでは (Fig. 3)、後面像で肝に多数の欠損像がみられ、肝転移が疑われた。この時点での血清フェリチン値は613 ng/ml と上昇を示していた。

Table 3 Serum Ferritin Levels in Benign Diseases

Organ, Diagnosis	Cases	Ferritin Level Ranges (ng/ml)					mean
		0-50	>200	>500	>1000	1000<	
Thyroid	8	5 (63)	1 (12)	2 (25)	0 (0)	0 (0)	78
Heart	5	1 (20)	3 (60)	1 (20)	0 (0)	0 (0)	163
Lung	21	6 (29)	8 (38)	4 (19)	2 (10)	1 (4)	242
Mediastinum	3	2 (67)	0 (0)	1 (33)	0 (0)	0 (0)	115
Liver							
Hepatitis	118	15 (13)	44 (37)	30 (25)	15 (13)	14 (12)	399
Liver cirrhosis	150	46 (31)	53 (35)	31 (21)	14 (9)	6 (4)	227
Gallbladder, bil. tract	15	4 (27)	6 (39)	4 (27)	1 (7)	0 (0)	165
Pancreas	10	3 (30)	2 (20)	2 (20)	3 (30)	0 (0)	273
Esophagus	11	6 (55)	2 (18)	1 (9)	1 (9)	1 (9)	219
Stomach	10	3 (30)	7 (70)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	86
Colorectum	11	5 (46)	4 (36)	1 (9)	0 (0)	1 (9)	184
Urogenital organ	83	27 (33)	19 (23)	14 (17)	12 (14)	11 (13)	408
Gynecological organ	5	3 (60)	2 (40)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	46
Skin	5	2 (40)	3 (60)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	69
Others	83	33 (40)	30 (36)	16 (19)	3 (4)	1 (1)	145

Percentage of ferritin level ranges is shown in parenthesis.

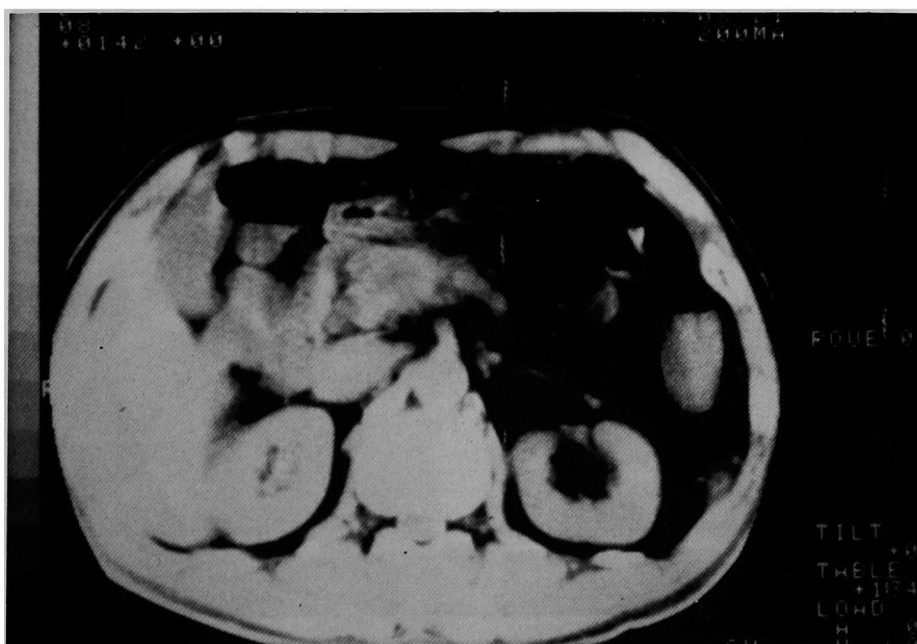


Fig 1 CT scan of pancreas

最初のCT検査より2ヵ月後のCTでは(Fig. 4), 肝内に数個の low density area がみられ肝転移が確認され, また肝外胆管も拡張しており膵癌進行による閉塞性黄疸も推測された. この時点での血清フェリチン値は695 ng/ml とさらに上昇していた. このように病状の進行およ

び経過観察に対しても, 血清フェリチン値の測定は有用であると思われた.

症例2. 68歳 男性.

主訴は肝腫大. 初診時の血清フェリチン値は250 ng/ml, α -フェトプロテイン値は98.7 ng/ml であった.^{99m}Tc-Sn コロイドによる肝シンチグ

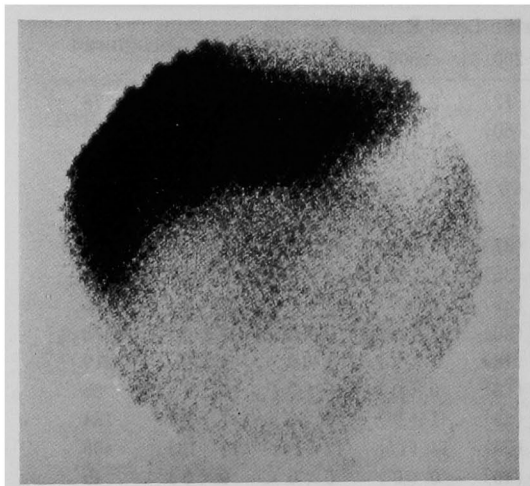
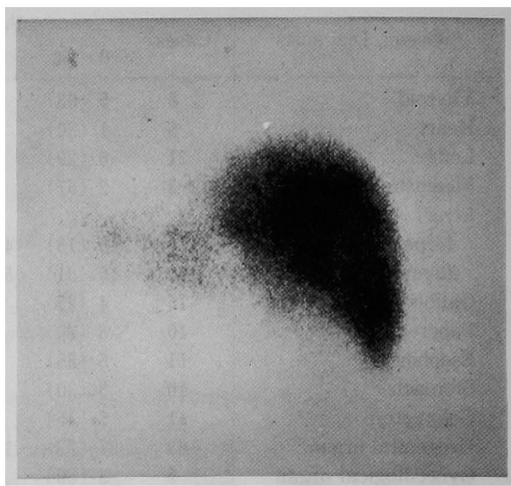
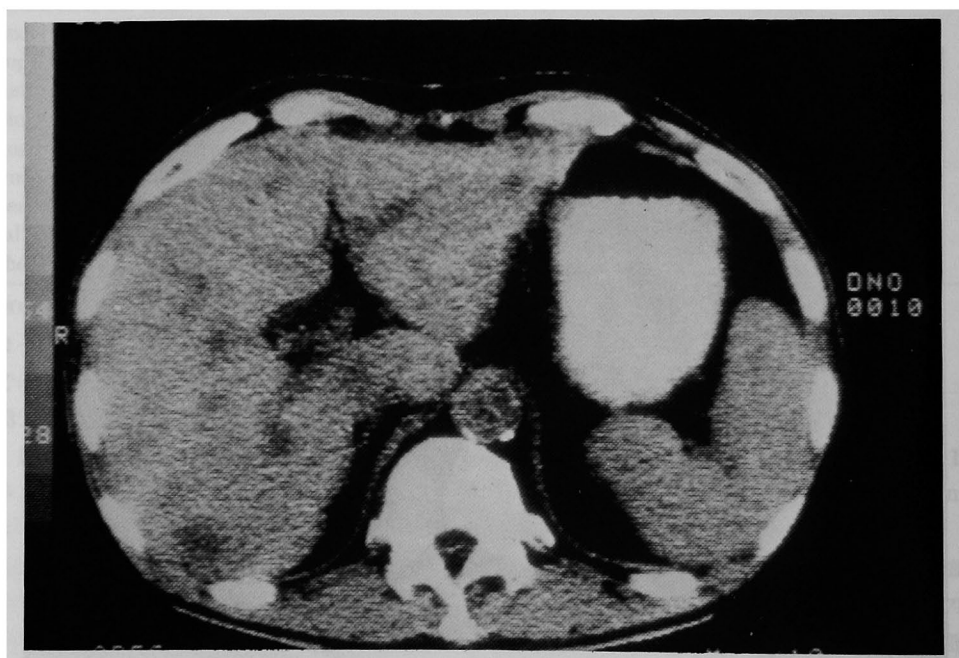
Fig 2 ^{75}Se -selenomethionine studyFig 3 Liver scintigraphy by $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Sn colloid (posterior view)

Fig 4 CT scan 2 months later

ラム (Fig. 5) での後面像で右葉に欠損像がみられた。Angio CT (Fig. 6) で右葉後区にhypervascularity の mass lesion がみられ、また脾腫もあり、肝硬変の合併も肝シンチグラムの像と合わせて示唆された。血管造影 (Fig. 7) では、右肝動脈が上腸間膜動脈からでており、

血管新生を伴った tumor stain がみられた。以上により肝癌と術前に診断した。このように診断を進める際には、血清フェリチン単独ではなく他の検査と相補的に使用することによってより診断が確実になるものと思われた。

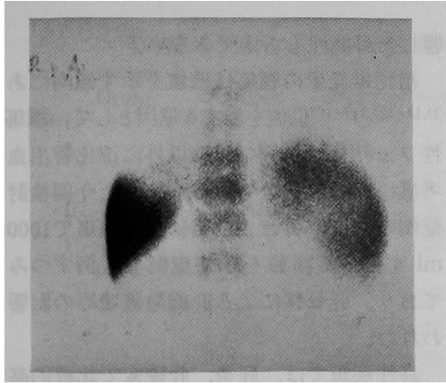


Fig 5 Liver scintigraphy by $^{99m}\text{Tc-Sn}$ colloid (posterior view)

考 察

血清フェリチンは原因疾患によって種々の値を呈したが、血液疾患においては、これまでも報告^{3),5)-9),17)}されているように、鉄欠乏性貧血では低値を示し、すべて200 ng/ml以下の値を呈しており、そのうち85%のものが50 ng/ml以下の値となった。一方、ヘモクロマトーシス、再生不良性貧血、白血病では平均値が1342, 1430, 1187 ng/mlと高値を示す傾向がみられた。

悪性疾患では、肺・肝・胆・泌尿生殖器系疾患および悪性リンパ腫で高値を呈す傾向がみら

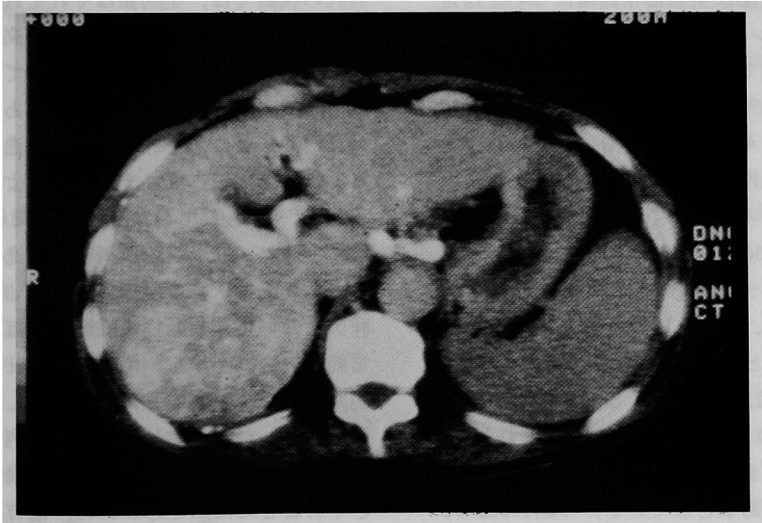


Fig 6 Angio CT

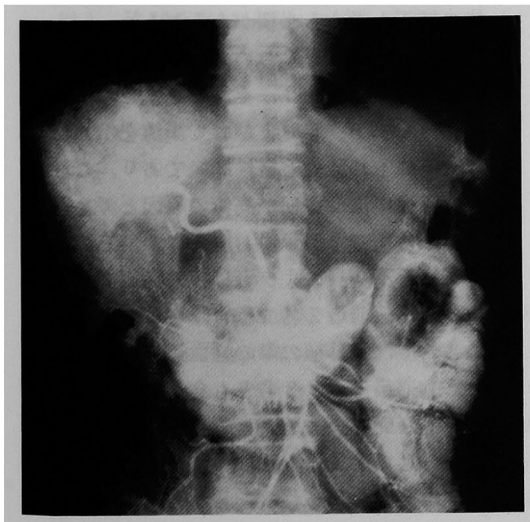


Fig 7 Angiography of superior mesenteric artery

れたが、これらの疾患に関しては過去の報告^{3), 5)-8),10)-16),18)}とほぼ似かよった結果を示した。肺癌では平均値は292 ng/mlであり、500 ng/ml以上の症例が17%もあった。血清フェリチンは、肺癌の転移の有無の鑑別にも役立つ¹⁸⁾放射線治療経過に伴うフェリチン値の増減が予後を反映する¹⁸⁾ともいわれ、今回の高値例に関しては、転移等の検索も必要であると思われた。

肝癌では、血清フェリチン値が50 ng/ml以下を示すものが31%もあり、低値を呈する肝癌の存在を常に念頭において診断を進める必要があるものと思われた。また、 α -フェトプロテインやフェリチンがともに低値の肝癌が10%前後存在するとされており¹⁹⁾、腫瘍が大きいてもフェリチン低値の例もあり、必ずしも腫瘍の大きさとフェリチンとの間に相関がみられないことも

あるので²⁰⁾、こういった点に関しても注意が必要であろう。

泌尿生殖器系腫瘍に関しては、200 ng/ml より高い値を示したものは35%であったが、平均値は330 ng/ml と高値を示した。大橋ら²¹⁾によると血清フェリチンは腎癌、前立腺癌、睾丸腫瘍のパラメーターとして有望であると考えられ、前立腺癌の再燃例あるいは ill control 群でフェリチンの上昇を認め、かつほかの自覚症状、他覚所見よりも早期に上昇することにより、前立腺癌の再燃あるいは進行のモニターに有用であるとしており、泌尿生殖器系腫瘍については定期的なフェリチンの測定が重要であると思われる。

悪性リンパ腫では、200 ng/ml より高い値を示した症例は42%であり、平均値は310 ng/ml であった。ホジキン病で、血清フェリチンが増加するのは、末梢リンパ球がフェリチンを産生する²²⁾ためとも考えられているが詳細はまだ不明である。Dörnerら²²⁾は、ホジキン病患者47例の血清フェリチン値を検討しており、stage 別での検索では、stage II で血清フェリチン値は105.1 ng/ml と低値を示すが、stage I : 243, stage III : 378.2, stage IV : 831.4 ng/ml と stage が進むにつれ、フェリチン値は増加することを示している。また治療における寛解状態の把握にも有用であるとしている。今回われわれの症例についても、50 ng/ml 以下の症例から1000 ng/ml 以上の症例まで幅広く分布しており、種々の stage、寛解状態を反映しているものと思われる。

膵癌における血清フェリチンの上昇には、膵癌細胞でのフェリチン生成亢進が関与している⁵⁾と考えられ、一般に高値を示す報告^{3),11),12),14)}も多い。一方、多田ら¹⁵⁾の報告では、血清フェリチン値が200 ng/ml 以下を示したものが60%の症例でみられており、今回われわれの成績も58%となっており、類似の結果となった。一方、平均値では237 ng/ml とやや高めの値をとっており、また500 ng/ml より高い値を示したのも16%あった。膵癌は進行にともない血清フェリチン値が上昇する傾向にあり、ある程度病期と血清フェリチン値とに相関がみられる^{12),14)}ことから、病期・重症度等の因子が今回の結果に影響

した可能性も否定できない。

消化器発生の腫瘍は低値を示す傾向にあるが^{3),11),12),14)-16)}低値を呈する原因として、腫瘍産生性フェリチンが低い以外に消化管出血等も考慮にいれるべきであろう。また今回検討した症例の中で、胃および結腸直腸腫瘍で1000 ng/ml を超える高値を示す症例も1例ずつみられており、肝転移による肝細胞破壊等の影響も疑われた。

良性疾患では、肝炎、肝硬変で比較的高値を呈するといわれているが^{3),5),10),13),15),16)}今回われわれの検討では、平均値はそれぞれ399, 227 ng/ml となり、また200 ng/ml より高値を示すものが、それぞれ50%, 34%となっており、肝炎においてより高い値を呈す傾向があるように思われた。一般に急性肝炎では肝の逸脱酵素である GOT と血清フェリチン値とがよく相関することが^{3),5)}知られており、肝実質細細の大量破壊によるフェリチンの血清中への逸脱が原因と考えられている。また田代ら²⁰⁾によると、慢性肝炎において非活動性慢性肝炎のほとんどは正常範囲内変動を示し、活動性慢性肝炎では正常範囲を越えて変動する例が多いとしており、今回のわれわれが検討した肝炎の症例において高値を示したのは急性肝炎、活動性慢性肝炎が大きく影響したためと思われた。他方、肝硬変では慢性的消化管出血の合併による血清フェリチン値の低下も考える必要があるだろう。

その他の良性疾患においても、いくつかの症例で高値を呈しており、それらをまとめたのが Table 4 である。肺および膵で高値を示したものは、それぞれ肺炎と慢性膵炎であり、これらでは感染症、炎症機転が高値の原因と考えられた。泌尿生殖器系疾患においては、前立腺肥大+腎炎、腎不全、および腎移植の症例で高値を呈しており、前者2名では腎障害が、一方腎移植の2名では腎移植の際の輸血等の影響が疑われた。食道疾患では2名とも食道静脈瘤の症例であり、基礎疾患に肝障害の存在が疑われた。その他として、貧血+関節リウマチの症例では炎症性の要因が疑われる。しかし、慢性関節リウマチの患者のうち約60%で、血清フェリチン値が正常範囲であったという報告²³⁾もあり、慢

Table 4 Elevated Serum Ferritin Levels in Patients with Benign Diseases

Organ	Name	Age	Sex	Serum Ferritin	Diseases
Lung	B.K.	45	M	745	Pneumonia
	S.S.	57	M	951	Pneumonia
Pancreas	T.K.	37	M	666	Chr, pancreatitis
Urogenital organ	M.M.	71	M,	622	Hypertrophy of the prostate + nephritis
	T.S.	28	M	710	Renal failure
	Y.A.	35	M	1677	Renal transplantation
	F.T.	34	M	2966	Renal transplantation
Esophagus	Y.M.	64	M	794	Esophageal varix
	M.I.	50	M	1004	Esophageal varix
Others	R.I.	24	F	656	Anemia + rheumatoid arthritis
	K.O.	67	F	1016	Ileus (cholelithiasis + cholecystitis)

性関節リウマチに関しては血清鉄値の低下、鉄代謝異常、貧血の合併などもあり、多くの因子を考慮に入れる必要があろう。その他の症例のうち腸閉塞の症例では胆石症と胆嚢炎が原因であり、胆道系通過障害および炎症機転が高フェリチン血症の原因となったものと思われた。

血清フェリチンは体内貯蔵鉄量を反映するほか、種々の要因で上昇するため、これらに注意し評価すべきであろう。

結 論

以上、各種疾患1818例における血清フェリチン値の臨床的評価について検討し、次の結論を得た。

1) 血液疾患において、鉄欠乏性貧血で血清フ

ェリチン値は低値を示し、ヘモクロマトーシス、再生不良性貧血、白血病で高値を示した。

2) 悪性腫瘍疾患では、肺、肝、胆、泌尿生殖器系疾患および悪性リンパ腫で高値の傾向がみられた。

3) 良性疾患では、肝炎で高い値を示した。

4) 血清フェリチン値は種々な因子によって影響されるため、これらの因子を評価に加えると同時に、他の検査結果とともに総合的に判断することにより、一層確実な診断が行えるものと思われた。

本論文の要旨は、第18回日本核医学会中国・四国地方会において発表した。

文 献

1. Addison, G.M., Beamish, M.R., Hales, C.N., Hodgkin, M., Jacobs, A. and Liewellim, P.: An immunoradiometric assay for ferritin in the Serum of normal subjects and patients with iron deficiency and iron overload. *J. Clin. Pathol.* 25, 326—329, 1972.
2. Miles, L.E.M., Lipschitz, D.A., Bieber, C.P. and Cook, J.D.: Measurement of serum ferritin by a 2-site immunoradiometric assay. *Anal. Biochem.* 61, 209—224, 1974.
3. 高後 裕, 新津洋司郎, 渡辺直樹, 大塚 忍, 小関純一, 紫田恵子, 漆崎一朗: 血清フェリチンの radio-immunoassay 法とその消化器. 日本消化器病学会雑誌, 73, 1553—1566, 1976.
4. 渡辺直樹, 新津洋司郎, 大塚 忍, 小関純一, 漆崎一朗, 加藤兼房, 石川榮治: enzymeimmunoassay 法

- (EIA)による血清 ferritin の測定. 医学のあゆみ, 106, 87-89, 1978.
5. 梅村 創, 小鶴三男, 船越顕博, 木村寿成, 山内 孝, 井林 博: 各種疾患時における血清フェリチンの測定とその臨床的意義. 核医学, 17, 45-51, 1980.
 8. 斎藤 宏, 林大三郎, 大屋敬彦, 大屋文彦, 山田英雄: 血清フェリチンの臨床的意義. 臨床血液, 20, 1317-1325, 1979.
 7. Jones, P.A.E., Miller, F.M., Wood, M. and Jacobs, A.: Ferritinaemia in leukaemia and Hodgkin's disease. *Br. J. Cancer* 27, 212-217, 1973.
 8. Jacobs, A. and Worwood, M.: Ferritin serum. Clinical and biochemical implications. *N. Engl. J. Med.* 292, 951-956, 1975.
 9. Parry, D.H., Worwood, M. and Jacobs, A.: Serum ferritin in acute leukaemia at Presentation and during Remission. *Br. Med. J.* 1, 245-247, 1975.
 10. 中野 哲, 熊田 卓, 北村公男, 綿引 元, 武田 功, 井本正己, 小沢 洋: 肝疾患における血清フェリチン測定の診断的意義. 日本消化器病学会雑誌, 76, 1306-1313, 1979.
 11. 小関純一, 新津洋司郎, 後藤義朗, 漆崎一朗: 血清フェリチン測定におけるスバックキットの検討. *Radioisotopes* 28, 639-641, 1979.
 12. 漆崎一朗, 新津洋司郎: 腫瘍とフェリチン. 癌と化学療法, 7, 1505-1519, 1980.
 13. 金戸 昭, 久保保彦, 長崎嘉和, 桑原靖道, 阿部正秀, 金子壽興, 江畑浩之, 佐藤克昭, 平井賢治, 火野坂徹, 谷川久一: 原発性肝細胞癌および肝硬変における血清フェリチンの臨床的意義. 肝臓, 21, 745-753, 1980.
 14. 新津洋司郎: 悪性腫瘍と血清フェリチン. 臨床血液, 21, 1135-1143, 1980.
 15. 多田 明, 油野民雄, 利波紀久, 久田欣一: 各種悪性腫瘍患者における血清 ferritin 測定の診断的意義. 核医学, 17, 851-855, 1980.
 16. 星 博昭, 中山幸子, 小玉隆男, 陣之内正史, 西川 清, 涌田裕司, 杜若陽祐, 楠原敏幸, 渡辺克司: 悪性腫瘍患者における血清フェリチン値測定の意義. *Radioisotopes*, 32, 13-17, 1983.
 17. 小崎 武, 北條泰男, 子安春樹, 原田勝代, 中村はるひ, 早川洋一, 津田こずえ: 小児血液疾患における血清フェリチン測定の意義. 小児科臨床, 37, 1351-1360, 1984.
 18. 立野育郎, 小西奎子: 原発性肺癌の放射線治療経過と CEA ならびにフェリチンの推移について. 臨床放射線, 28, 1487-1490, 1983.
 19. 熊田 卓, 中野 哲, 太田博郷, 北村公男, 綿引 元, 武田 功, 佐々木智康: 肝細胞癌における血清 ferritin 測定の診断的意義. 日本消化器病学会雑誌, 78, 2367-2374, 1981.
 20. 田代篤信: 各種肝疾患における血清 ferritin 測定の臨床的検討. 日本消化器病学会雑誌, 80, 2533-2541, 1983.
 21. 大橋輝久, 東條俊司, 松村陽右, 大森弘之: 尿路悪性腫瘍患者における血清 ferritin, CEA, β_2 -MG, PAP に関する検討. 泌尿紀要, 29, 141-153, 1983.
 22. Dörner, M.H., Abel, U., Fritze, D., Manke, H.G. and Drings, P.: Serum ferritin in relation to the course of Hodgkin's disease. *Cancer* 52, 2308-2312, 1983.
 23. Mowat, A.G.: Rheumatoid arthritis and the connective tissue diseases. In *Hematological Aspects of Systemic Disease*, ed MCG Israëls, Saunders, London-Philadelphia-Toronto, 1st Ed. p.286, 1976.

Serum ferritin levels in hospital patients

**Yoshihiro TAKEDA, Yoshio HIRAKI, Setsuo MORIMOTO,
Izumi TOGAMI, Toshiaki SHIRAKAMI, Noriyuki SHIRAISHI,
Shin KIMOTO, Ikuo JOJA, Keiji HASHIMOTO, and
Kaname AONO**

Department of Radiology, Okayama University Medical School

(Director: Prof. K. Aono)

Serum ferritin levels were determined in 75 hematologic, 1205 malignant, and 538 benign diseases. In hematologic diseases the serum ferritin level was generally low in iron deficiency anemia, but high in hemochromatosis, aplastic anemia, and leukemia. In malignant diseases the serum ferritin concentration was increased remarkably in lung, liver, biliary, and urogenital diseases and in malignant lymphoma. Among benign diseases hepatitis cases showed a tendency for high serum ferritin levels.

Serum ferritin levels are influenced by various factors, and their careful evaluation may be essential for understanding of the underlining disease process.